

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10,00 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 10,82 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 40,00 мг (см. раздел 4.4.).

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20,00 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 21,64 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 80,00 мг (см. раздел 4.4.).

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40,00 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 43,28 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 100,00 мг (см. раздел 4.4.).

Аторвастатин – ВЕРТЕКС, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80,00 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 86,56 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 200,00 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Аторвастатин – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых, детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет.

Гиперхолестеринемия:

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, Хс-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;
- для снижения повышенного общего холестерина, Хс-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или, если такие методы лечения недоступны.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом лечения аторвастатином следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также лечением основного заболевания.

При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода лечения.

Доза препарата варьирует от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходной концентрации Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию.

Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг.

В начале лечения и/или во время повышения дозы необходимо каждые 2–4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза аторвастатина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Терапевтическое действие проявляется в течение двух недель и обычно достигает максимума в течение четырех недель. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации Хс-ЛПНП на 18–45 %).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать ее актуальность каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем доза либо может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки, либо возможно сочетание секвестрантов желчных кислот с приемом аторвастатина в дозе 40 мг в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследованиях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может потребоваться повышение дозы с целью достижения значений Хс-ЛПНП в соответствии с современными рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов с печеночной недостаточностью

При недостаточности функции печени необходимо снижение дозы аторвастатина при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

У пациентов с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации Хс-ЛПНП, поэтому коррекции дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Различий в терапевтической эффективности и безопасности аторвастатина у пациентов пожилого возраста по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибренмасвир доза аторвастатина не должна превышать 10 мг в сутки (см. раздел 4.4.).

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию лервенаром совместно с циклоспорином.

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия, которые приводят к повышению системной концентрации аторвастатина в плазме крови, также были отмечены с другими ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (лопинавиром/ритонавиром, саквинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, фосампренавиром, фосампренавиром/ритонавиром и нелфинавиром), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицин, итраконазол и лервенар. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с аторвастатином. Рекомендуется провести соответствующую клиническую оценку и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина (см. разделы 4.4 и 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Аторвастатин – ВЕРТЕКС у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены (за исключением случая применения препарата для лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (безопасность и эффективность препарата Аторвастатин – ВЕРТЕКС у детей в возрасте до 10 лет на данный момент не установлены)).

Применение у детей и подростков с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости. Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше.

Способ применения

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к аторвастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременное применение с фузидовой кислотой;
- заболевание печени в активной стадии или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности для данной возрастной группы), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении аторвастатина в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 % соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата или после увеличения его дозы, необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение

активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата (см. раздел 4.8.).

Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата (см. раздел 4.3.).

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших аторвастатин, отмечалась миалгия (см. раздел 4.8.). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию аторвастатином следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. разделы 4.5. и 5.2.). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных средств. Известно, что изофермент CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя аторвастатин в комбинации с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС, ингибиторами неструктурного белка вирусного гепатита С (NS5A/NS5B), летермовином или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассмотреть возможность применения указанных препаратов более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел 4.2.). Не рекомендуется одновременное использование аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел 4.5.).

Зарегистрированы очень редкие сообщения о развитии иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами

(см. раздел 4.8.). ИОНМ клинически характеризуются стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами, наличием антител к HMG CoA редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов.

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начала терапии аторвастатином:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе;
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах;
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5.).

В таких ситуациях следует оценить соотношение риск/польза и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента.

В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), не следует начинать терапию аторвастатином.

При применении аторвастатина, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-

электролитные нарушения и неконтролируемые (судороги) терапию аторвастатином следует временно прекратить или полностью отменить.

Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Геморрагический инсульт

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сутки, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатина против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе аторвастатина против 2-х в группе плацебо). Однако у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сутки, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204) (см. раздел 5.1.).

Сахарный диабет

Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиваться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натошак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями.

Интерстициальное заболевание легких

На фоне терапии некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), особенно на фоне длительной терапии, отмечались единичные случаи интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае, если у пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, следует отменить терапию аторвастатином.

Эндокринная функция

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1) и концентрации глюкозы в плазме крови натошак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие de novo или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Аторвастатин – ВЕРТЕКС следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Аторвастатин – ВЕРТЕКС содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) или ингибиторов изофермента CYP3A4/транспортного белка (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств – производных азола) повышается риск миопатии (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4.

Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин,

стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы atorvastatina.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и atorvastatina не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и одновременное применение этих препаратов с atorvastatinom может привести к повышению экспозиции atorvastatina. В связи с этим рекомендуется снизить максимальную дозу atorvastatina и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора.

Гемфиброзил/фибраты

На фоне применения фибратов в монотерапии периодически отмечали нежелательные реакции, в том числе рабдомиолиз, касающиеся скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций возрастает при одновременном применении фибратов и atorvastatina. В случае, если одновременного применения этих препаратов невозможно избежать, то следует применять минимально эффективную дозу atorvastatina, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов.

Эзетимиб

Применение эзетимиба связано с развитием нежелательных реакций, в том числе рабдомиолиза, со стороны скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций повышается при одновременном применении эзетимиба и atorvastatina. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.

Эритромицин/klarитромицин

При одновременном применении atorvastatina и эритромицина (по 500 мг четыре раза в сутки) или klarитромицина (по 500 мг два раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации atorvastatina в плазме крови (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазем

Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2.).

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено (см. раздел 5.2.).

Итраконазол

Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению AUC аторвастатина (см. раздел 5.2.).

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2.).

Ингибиторы транспортного белка

Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени (см. раздел 5.2.).

Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7) (см. раздел 5.2.). Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MLY1) и белка резистентности рака молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2.).

Глекапаревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, MLY1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2.).

Совместное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел 5.2.). Летермовир является ингибитором транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он усиливает уровень

воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел 4.2.).

Величина опосредованных лекарственных взаимодействий СYP3A и OATP1B1/1B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиrom совместно с циклоспорином.

Элбасвир и grazопревилр являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, MLY1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел 4.2.).

Индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, фенитоином, рифампицином или препаратами зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2.). Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.

Антациды

Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови (изменение AUC: 0,66), однако степень снижения Хс-ЛПНП при этом не изменяется.

Феназон

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами системы цитохрома, не ожидается.

Колестипол

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась (изменение AUC: 0,74); однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

Дигоксин

При повторном применении дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сутки концентрация дигоксина увеличивалась (изменение AUC: 1,15). Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.

Азитромицин

При одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение концентрации норэтистерона (изменение AUC: 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC: 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

Терфенадин

При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

Варфарин

В клиническом исследовании у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки приводило к небольшому увеличению протромбинового времени (приблизительно на 1,7 с) в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить так же, как рекомендуется для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами.

Колхицин

Несмотря на то, что исследования одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.

Амлодипин

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев совместное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1,18).

Фузидовая кислота

В пострегистрационном периоде наблюдения отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых применение фузидовой кислоты необходимо, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено. Исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, фосампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы вируса гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Фармакокинетика при взаимодействии с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC &	Изменение C _{max} &
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	↑ в 10,7 раза
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 9,4 раза	↑ в 8,6 раза
Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	↑ в 8,3 раза	↑ в 22,0 раза
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 раза
Элбасвир в дозе 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, в течение 13 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,95 раза	↑ в 4,3 раза
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,3 раза	↑ в 2,7 раза
Симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,12 раза	↑ в 1,7 раза
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	↑ в 4,7 раза
Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней'	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	↑ в 4,3 раза
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней	↑ в 4,5 раза	↑ в 5,4 раза

Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,4 раза	↑ в 2,2 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ в 3,3 раза	↑ в 1,20 раза
Летермовир 480 мг один раз в сутки, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 3,29 раза	↑ в 2,17 раза
Фосампренавир 700 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	↑ в 2,8 раза
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	↑ в 4,0 раза
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 1,74 раза	↑ в 2,2 раза
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ в 1,37 раза	↑ в 1,16 раза
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,51 раза	↑ в 1,00 раза
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,33 раза	↑ в 1,38 раза
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ в 1,18 раза	↑ в 0,91 раза
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	↓ в 1,00 раза	↓ в 0,89 раза
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 24 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 8 недель	Не установлено	↓ 0,74** раза
Маалокс ТС® 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	↓ в 0,66 раза	↓ в 0,67 раза
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг, в течение 3 дней	↓ в 0,59 раза	↓ в 1,01 раза

Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение)"	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием)"	40 мг, однократно	↓ в 0,20 раза	↓ в 0,60 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,35 раза	↓ в 1,00 раза
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↑ в 1,02 раза

& Представлено отношение типов терапии (совместное применение препарата с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина);

* При значительном потреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл – 1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 2,5 раз) и/или $C_{\max}$ (до 1,71 раз);

** На основании образца, взятого однократно через 8–16 часов после приема препарата;

' Дозы саквинавира и ритонавира, применявшиеся в данном исследовании, отличаются от дозировок, которые используются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в исследовании. В связи с этим, следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.

" Так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить рифампицин и аторвастатин одновременно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат/Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение $C_{\max}$ ^{&}
80 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	Антипирин 600 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↓ в 0,89 раза
80 мг один раз в сутки, в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки, в течение 20 дней	↑ в 1,15 раза	↑ в 1,20 раза

40 мг один раз в сутки, в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы один раз в сутки, в течение 2 месяцев - норэтистерон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ в 1,28 раза	↑ в 1,23 раза
10 мг однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	↑ в 1,08 раза	↑ в 0,96 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↓ в 0,73 раза	↓ в 0,82 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↑ в 0,99 раза	↑ в 0,94 раза

& Представлено отношение типов терапии (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста во время лечения должны пользоваться соответствующими методами контрацепции (см. раздел 4.3.).

Беременность

Препарат Аторвастатин – ВЕРТЕКС противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Безопасность применения во время беременности не была подтверждена. Среди беременных женщин контролируемые клинические исследования с аторвастатином не проводились. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию.

При приеме аторвастатина беременной женщиной возможно снижение у плода уровней мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, отмена гиполипидемических

лекарственных средств во время беременности оказывает лишь незначительное влияние на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

В связи с этим, препарат Аторвастатин – ВЕРТЕКС не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность, или при подозрении на беременность. Необходимо отменить прием препарата Аторвастатин – ВЕРТЕКС на время беременности или до установления отсутствия беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин и его метаболиты в грудное молоко у человека. В исследованиях на крысах концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. По причине развития риска серьезных побочных эффектов, женщины, принимающие препарат Аторвастатин – ВЕРТЕКС, не должны кормить своих детей грудью. Применение препарата Аторвастатин – ВЕРТЕКС противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

Фертильность

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность у самцов либо самок.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о влиянии аторвастатина на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Аторвастатин обычно хорошо переносится. Нежелательные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто от $\geq 1/100$, но $<1/10$;

нечасто от $\geq 1/1000$, но $<1/100$;

редко от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$;

частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>	назофарин- гит				
<i>Нарушения со стороны крови и лимфати- ческой системы</i>			тромбоцито- пения		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	аллергичес- кие реакции			анафилакти- ческий шок	
<i>Нарушения метаболиз- ма и питания</i>	гиперглике- мия	гипогли- кемия, анорексия, увеличение массы тела			сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м ² , повышенная концентрация триглицеридов, артериальная

					гипертензия в анамнезе)
Психические нарушения		бессонница, «кошмарные» сновидения			депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	амнезия, гипестезия, головокружение, парестезия, нарушение вкусового восприятия	периферическая нейропатия		потеря или снижение памяти, миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения		возникновение «пелены» перед глазами	нарушение зрения		глазная миастения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		шум в ушах		потеря слуха	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	боль в горле, носовое кровотечение				единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении)

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	тошнота, диарея, диспепсия, запор, метеоризм	рвота, отрыжка, боль в животе, дискомфорт в животе, панкреатит			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		гепатит	холестаз	печеночная недостаточность	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		крапивница, алопеция, кожная сыпь, кожный зуд	ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)		
<i>Нарушения со стороны мышечной,</i>	миалгия, артралгии, боль в	боль в шее, мышечная слабость	миозит, миопатия, рабдомиолиз,		иммуноопосредованная некротизиру-

<i>скелетной и соединительной ткани</i>	спине, судороги мышц, припухлость суставов, боль в конечностях, мышечно-скелетные боли		тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилий)		юющая миопатия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		импотенция		гинекомастия	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов	лейкоцитурия			повышение концентрации гликированного гемоглобина (HbA1)

	(АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфос- фокиназы (КФК)				
--	--	--	--	--	--

Дети

Побочные реакции, связанные с приемом аторвастатина, по количеству не отличались от реакций на фоне плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет, которые лечились аторвастатином, имели профиль побочных эффектов, который соответствовал обычно пациенту, получавшему плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами, которые наблюдались независимо от оценки причинно-следственных связей в обеих группах, были инфекции. В ходе 3-летнего исследования для оценки общего созревания и развития, стадии по Таннеру, а также измерения роста и веса, не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков в основном соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов.

База данных по клинической безопасности также включает в себя данные, полученные от 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин. Из них: 7 пациентов были младше 6 лет, 121 пациент – в возрасте от 6 до 9 лет, 392 пациента находились в возрасте от 10 до 17 лет. На основании имеющихся данных частота, тип и степень тяжести побочных эффектов у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых.

При применении отдельных статинов наблюдались следующие нежелательные побочные эффекты:

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- в исключительных случаях, особенно при длительной терапии, интерстициальная

болезнь легких (см. раздел 4.4.);

- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (сахар в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенные уровни содержания триглицеридов, имеющаяся гипертония).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: 8 (800) 550 99 03

E-mail: npr@roszdravnadzor.gov.ru; info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Лечение

Специфического антидота для лечения передозировки аторвастатином нет.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активности КФК.

Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы

Код АТХ: C10AA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин. Синтетическое гиполипидемическое средство.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего холестерина (Хс), холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также концентрацию холестерина липопротеинов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП).

Аторвастатин снижает концентрацию Хс и Хс-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование Хс-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает концентрацию Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин в дозах от 10 до 80 мг снижает концентрацию Хс на 30-46 %, Хс-ЛПНП – на 41-61 %, апо-В – на 34-50 % и ТГ – на 14-33 %. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего холестерина, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает концентрацию Хс-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (Хс-ЛППП).

У пациентов с гиперлипопротеинемией IIa и IIb типа по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации Хс-ЛПВП при лечении аторвастатином (10–80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1–8,7 % и не зависит от

дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП на 29–44 % и 37–55 % соответственно.

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертности на 16 % после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26 % (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями Хс-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертности (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и пациентов моложе и старше 65 лет).

Снижение концентрации в плазме крови Хс-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторвастатина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел 4.2.).

Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает относительный риск развития коронарных осложнений (ишемической болезни сердца (ИБС) с летальным исходом и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) на 36 %, общие сердечно-сосудистые осложнения на 29 %, фатальный и нефатальный инсульт на 26 % (исследование аторвастатина у пациентов с АГ и факторами риска (ASCOT LLA)).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает относительный риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляризации, инсульт) на 37 %, ИМ (фатальный и нефатальный) на 42 %, инсульт (фатальный и нефатальный) на 48 % вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации Хс-ЛПНП (исследование аторвастатина при сахарном диабете 2 типа (CARDS)).

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг/сутки приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 1,8 месяца терапии (исследования обратного развития

коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

Повторный инсульт

Аторвастатин в дозе 80 мг/сутки уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации холестерина (SPARCL)), на 16 % по сравнению с плацебо. При этом значительно снижается риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечается у всех групп пациентов, кроме той, куда вошли пациенты с первичным или повторным геморрагическим инсультом.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает относительный риск развития больших сердечно-сосудистых событий на 22 %, нефатального ИМ (не связанного с процедурами реваскуляризации) на 22 %, фатального и нефатального инсульта на 25 % (сравнение высокоинтенсивной терапии аторвастатином и терапии умеренной интенсивности у пациентов с ИБС (по данным исследования TNT)).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови составляет 1–2 часа. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (C_{max}) на 20 % выше, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 10 % ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95–99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность – около 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 % и 9 % соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC примерно на 30 %), чем после приема в утреннее время,

снижение концентрации Хс-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь аторвастатина с белками плазмы крови не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Биотрансформация

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым у аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент СYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента СYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом СYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента СYP3A4 маловероятно (см. раздел 4.5.).

Элиминация

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 часов, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70 % определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20–30 часов благодаря их наличию. После приема препарата внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером ОАТР1В1 и ОАТР1В3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты ОАТР1В1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации аторвастатина в плазме крови у пациентов старше 65 лет выше ($C_{\max}$ примерно на 40 %, AUC примерно на 30 %), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата, или достижении целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено.

Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 4.2.). Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

Недостаточность функции печени

Концентрация препарата значительно повышается ($C_{\max}$ примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3.).

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 с. 521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (с. 521TT). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

Дети

В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6–17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией Хс-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток в дозе 5 мг или 10 мг или таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки. Единственной значительной ковариатой в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В

диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось
последовательное снижение Хс-ЛПНП и Хс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Лактозы моногидрат

Кальция карбонат

Кросповидон

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Тальк

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Титана диоксид

или

Сухая смесь для пленочного покрытия:

Гипромеллоза

Тальк

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 10, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 1, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru; vertex@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аторвастатин – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.